

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° d publication : **2 742 990**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **95 15651**

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 31/22, A 61 K 7/48, 7/50, 7/36 // (A 61 K
31/22, 33:30)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 28.12.95.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 04.07.97 Bulletin 97/27.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE DERMO
COSMETIQUE SOCIETE ANONYME — FR.

(72) Inventeur(s) : MSIKA PHILIPPE, COUTELLE HERVE
et LAGARDE ISABELLE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : REGIMBEAU.

(54) COMPOSITION ANTIBACTERIENNE A BASE D'ACYLGLYCINE ET DE SEL DE ZINC.

(57) La présente invention concerne une composition anti-
bactérienne, caractérisée en ce qu'elle contient une asso-
ciation synergique d'une acylglycine en C₆ à C₁₀ avec un
sel de zinc.

FR 2 742 990 - A1



La présente invention concerne une composition antibactérienne utilisable aussi bien en tant que médicament ou produit cosmétique, qu'en tant qu'agent désinfectant de tout type de matériel, notamment du matériel chirurgical.

5 Dans l'état de la technique antérieure, les ocylaminoacides, en particulier les dérivés de C₁ à C₃₀ acylés avec un ou plusieurs acides aminés ont déjà été proposés dans diverses applications antimicrobiennes, antifongiques et antiparasitaires. La demande EP 601 911 concerne en plus des propriétés citées, des soins en hygiène et agriculture. La demande
10 FR 2 698 869 concerne le procédé de préparation à partir d'une protéine sécrétée par le *Bombix mori*. La demande WO9221318 revendique l'utilisation à partir d'hydrolysats de protéines de céréales dans le but de préparer les détergents de diverses surfaces (sols, textiles).

De manière inattendue, la Demanderesse a maintenant trouvé que
15 les acylglycines en C₆ à C₁₀ sont potentialisés en présence d'un sel de zinc.

Cette activité est particulièrement marquée sur les bactéries à gram positifs tels les staphylocoques, les streptocoques et les corynébactéries.

Les gram positifs ont un portage cutané universel, avec un essaimage très rapide du fait de leur habitat ubiquitaire. Ils ont de plus un
20 taux de multiplication exponentiel dès qu'ils se situent dans un milieu favorable. Par exemple, le Staphylocoque doré constitue un problème car ce germe est responsable d'infections nosocomiales exposant les sujets infectés à des staphylococcies récidivantes. Les streptocoques sont des germes impliqués dans les caries dentaires, dans les angines
25 (streptocoques) et sont des témoins de contaminations fécales lors de leur mise en évidence lors de contrôles microbiologiques des eaux.

Les corynébactéries appartiennent à la flore physiologique cutanée mais certaines espèces peuvent devenir des contaminants gênants producteurs d'odeurs tels les *C.xerosis* ou *C.minutissimum* au niveau des
30 aisselles ou des pieds.

Les propriétés antimicrobiennes de molécules peuvent se quantifier par l'étude de l'inhibition de la multiplication des germes (bactériostase) ou par l'étude de la bactéricide.

Dans le cas de la bactériostase, généralement de faibles quantités
35 sont nécessaires pour obtenir une efficacité inhibitrice : de l'ordre de la dizaine de microgrammes.

La bactéricidie, par contre, nécessite généralement de fortes concentrations. Ceci est compensé par le fait que le temps de contact entre le germe et le produit est très court, suivi généralement d'un lavage.

De nombreuses molécules sont utilisées et formulées dans un but curatif : lotions antiseptiques de divers dérivés cationiques ou iodés de confort plus ou moins agréable pour le patient en particulier pour le petit enfant.

De plus, certaines petites plaies cutanées ont besoin d'une action mécanique et moussante afin de faire partir de petits débris tels que cellules cutanées mortes, poussières et petits cailloux, suite à un petit traumatisme par exemple.

Il existe donc un réel besoin pour un produit topique à propriétés antigram+ à cinétique d'activité rapide qui posséderait en plus des propriétés trophiques pour les peaux lésées telles celles vues lors de dermatites atopiques ou de petites lésions acnéiques surinfectées.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet l'utilisation d'une acylglycine en C₆ à C₁₀ couplée à un sel de zinc pour la préparation d'un médicament ou cosmétique topique ayant une activité bactériostatique et bactéricide.

Le médicament topique ou cosmétique antibactérien selon l'invention se présentera de préférence sous forme d'une composition pharmaceutique ou cosmétique comportant les excipients adaptés pour une application topique ou sur des muqueuses (buccale, vaginale, rectale).

Les compositions antibactériennes selon l'invention trouvent également leur application dans le domaine de la désinfection de différents types de matériel.

De préférence, on choisira d'une part l'octanoylglycine et d'autre part le sulfate de zinc.

Dans les compositions conformes à l'invention, la concentration en acylglycine, en particulier en octanoylglycine, est de préférence située dans l'intervalle compris entre 0,1 et 10%, de préférence entre 2 et 4%. Le sulfate de zinc sera présent à des concentrations comprises entre 0,05 et 5%, de préférence entre 0,5 et 1%. Ces concentrations sont exprimées en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

Le niveau de l'efficacité a été prouvé pour des souches gram+ en particulier pour le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus* 6538 P). L'efficacité bactéricide de la formule a pu être chiffrée. En effet, les formules avec les deux actifs et avec un seul des deux actifs se distinguent de l'excipient non bactéricide.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

MATERIEL ET METHODE :

10

. souche : *Staphylococcus aureus* 6538 P

- milieu de culture :

15

- . bouillon et gélose trypticase soja (Biomérieux)
- . bouillon Trypticase soja + 10% Tween 80.

- appareillage :

20

- . microplaques stériles Nunc R Nunclon à 96 puits
- . eau distillée stérile
- . tubes à essais stériles
- . étuve à 32°C (Jouan)
- . spectrophotomètre PRIM et cuves adaptées
- . billes de verres stériles

25

- produits :

Les solutions-mères des produits cités ci-dessous ont été préparés comme suit :

30

- . Zn SO 4 : solution aqueuse à 5%
- . n-octanoyl-glycine : solution à 1% dans 30% butylène glycol puis chauffage jusqu'à dissolution homogène.

- méthodes :

- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

5 Une distribution de 100 µl de bouillon Trypticase soja est réalisée dans chaque cupule de la microplaque stérile A. Une distribution de 100 µl des différents produits a lieu dans une cupule (on est alors à 50% d'actif) (une cupule par produit). Une série de dilutions sériées au demi est ensuite réalisée sur microplaque.

10 Un témoin stérilité du milieu et un autre témoin de la vigueur de la souche sont réalisés en parallèle sur la microplaque.

L'ensemencement de la microplaque (A) a lieu sous la hotte après préparation de l'inoculum bactérien comme suit :

15 Les souches ayant été préalablement repiquées la veille sur gélose Trypticase soja, un inoculum 10^8 germes/ml est dispersé dans l'eau distillée stérile puis agité au vortex. Les billes de verre assurant une bonne dispersion des souches, la mesure de la densité optique permet de préparer un inoculum adéquat par rapport à un étalonnage pré-établi et validé.

20 La répartition de la souche a lieu dans une deuxième microplaque (B) stérile par distribution de 100 µl d'inoculum par microcupule.

L'ensemencement a lieu par un repiquage de la microplaque (B) vers la microplaque (A), il se réalise ainsi une dilution au 1/100 de l'inoculum : la microplaque A contenant alors 10^6 germes par ml, peut être mise à l'étuve 24 h à 32°C.

25 La lecture de la plus grande dilution donnant lieu à une clarté identique au témoin stérilité du milieu, constitue la concentration minimale inhibitrice ou CMI.

Etude de l'association

30

- n-octanoyl-glycine - Zn SO 4

Des solutions-mères à 2 fois la CMI sont réalisées (comme précédemment décrit).

La méthode de l'échiquier réalisée sur microplaque est utilisée pour croiser les séries de dilutions au demi de chaque actif.

Après ensemencement et incubation à 32°C, la lecture des CMI est réalisée.

Un repérage des CMI donnant lieu à une synergie, et une additivité peut alors se faire.

Nous obtenons après calcul des FiC Index le tableau suivant

Produits	CMI		FiC	FiC Index
	Seuls	Associés		
Zn SO 4	0,15	0,03	0,20	
				0,70
n octanoyl glycine	0,25	0,125	0,5	

Le calcul des FiC Index des produits est la somme FiC des rapports (FiC A + FiC B).

Le FiC d'un produit A est défini comme suit :

$$\text{FiC A} = \frac{\text{CMI du produit A en association}}{\text{CMI du produit A seul}}$$

L'association de deux produits A et B est synergique si le FiC Index est inférieur ou égal à 0,75. Plus la valeur FiC est faible, plus la synergie est importante.

On considère qu'il y a simple additivité pour des valeurs de FiC comprises entre 0,75 et 1,1 et indifférence dans l'intervalle compris entre 1,1 et 2. Au-delà, l'association est antagoniste.

Les efficacités bactéricides de formules avec et sans actif ont été déterminées sur *St.aureus* ATCC 9144 pour un temps de contact de 2 et 5 minutes (selon le protocole décrit à la Pharmacopée Française).

- 5 Les produits ont été testés purs (à 90%) eà 50% et à 23%.
 Les résultats exprimés en chute logarithmique du nombre de germes montrent que le produit pur dès cinq minutes de contact, a une activité antiseptique (réduction logarithmique supérieure à 5).
 D'une manière générale, le produit met 1'24 pour réduire la population microbienne de 1 Log 10 (= D Value = 1'24).

Le tableau suivant nous permet de résumer les cinétiques d'efficacité d'une formulation à base de n-octanoylglycine et de sulfate de zinc.

- 15 D. Value sur *St.aureus* 6538 P

		D. Value	r
	Excipient	1 h 54'	0,88
20	formule	1'24	1

Bactéricidie sur *St.aureus* ATCC 9144 selon le text décrit à la Pharmacopée Française.

- 25 Moyennes géométriques de 2 essais indépendants

Temps de contact	Dilutions		
	90%	50%	23%
2'	n = 2	3,05	1,63
5'			
	n = 2	5,58	2,55
			1,43

- L'intérêt de cette formulation a été vérifié par un test clinique avec étude de la rémanence cutanée. En effet, sur une surface de 10 cm² chez cinq sujets n'ayant pas reçu de traitement antibiotique 15 jours au préalable, la flore cutanée a été étudiée à T₀, T_{3j} et T_{7j}, puis une application du produit dilué à 50% dans l'eau a été réalisée pendant une minute.

Un rinçage à l'eau distillée stérile suivi d'un séchage avec une gaze stérile, a précédé un prélèvement de la surface lavée.

Ces lavages ont été réalisés aux temps T₀, T₃ jours et T₇ jours.

- 10 Le nombre d'unités formant colonies (UFC) par cm² a été calculé par sujet et par temps de prélèvement.

Le pourcentage de réduction se calcule selon la formule suivante par jour et par sujet :

$$15 \quad \% = \frac{\text{Témoin} - \text{Essai}}{\text{Témoin}} \times 100$$

Témoin : nombre d'UFC / cm² le jour du test avant lavage

- 20 Essai : nombre d'UFC / cm² le jour du test après lavage.

Les résultats sont :

Temps		T ₀	T ₃	T ₇
25	Sujets			
30	1	78	90	96
	2	60	90	77
	3	0	57	18
	4	88	89	91
	5	58,5	81,8	80
	m	56,9	81,8	72,4
	± x σ n	± 30,5	± 12,6	± 28,0

- 35 Moyennes et écarts-types des pourcentages de réduction du nombre d'UFC par cm² sur 5 sujets et sur 3 jours.

Nous voyons que le produit conserve une certaine rémanence après 3 jours et 7 jours d'application.

Il est évident que si le produit était utilisé quotidiennement (à T₀, T 1 jour, T 2 jours... jusqu'à T 7 jours), l'efficacité serait encore bien supérieure.

5

Lorsque les compositions selon l'invention sont présentées sous la forme de compositions cosmétiques, elles peuvent en particulier être utilisées comme :

- déodorant axillaire, plantaire, ou buccal ;
- 10 - nettoyant et assainissant corporel pour peaux sensibles et peaux de bébé, ou
- produit d'hygiène intime externe.

15 Lorsque les compositions selon l'invention sont présentées sous la forme de médicaments dermatologiques, elles peuvent en particulier être utilisées pour le traitement des affections suivantes :

- acné, dont l'acné juvénile ;
- dermatite atopique ;
- toute pathologie cutanée nécessitant un lavage (escarres, petites
- 20 plaies...) ;
- assainissement des mains et pourtour des ongles, notamment dans les cas de périonyxis.

A l'occasion de la mise en oeuvre de différentes formulations des compositions selon l'invention, il est apparu que ces dernières étaient en quelque sorte autoprotégées, c'est-à-dire qu'il était inutile d'ajouter un

25 quelconque conservateur traditionnel.

Il a également été constaté que l'efficacité antimicrobienne sur *St.aureus* variait en fonction de la concentration en :

- bêtaïne : en effet celle-ci joue un rôle inhibiteur de l'efficacité (les
- 30 cinétiques augmentent dès que les concentrations augmentent) ;
- épaississant : augmenter sa teneur contribue à l'augmentation de l'efficacité antimicrobienne.

Ainsi, pour une teneur minimale en bêtaïne et maximale en épaississant, une excellente potentialisation a été obtenue en supprimant

35 tout autre conservateur.

On indiquera ci-après à titre d'illustration quelques exemples de compositions selon l'invention. Ces diverses compositions illustrent notamment le fait que l'association synergique selon l'invention peut être combinée à différents autres principes actifs et excipients, et en particulier à une faible quantité de sulfate de cuivre.

EXEMPLE I : GEL MOUSSANT pour PEAU ATOPIQUE

	1	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	2	Zn SO 4	0,1 à 5,0g
	3	Cu SO 4	0,1 à 0,5g
10	4	EXTRAIT d'AVOINE G1	0,1 à 3,0 g
	5	GLYCEROL	0,1 à 5,0 g
	6	CROVOL PK 70	0,1 à 5,0 g
	7	CETIOL HE	0,1 à 5,0 g
	8	DIMETHYLPOLYSILOXANE COPOLYOL	0,1 à 5,0g
15	9	POLYQUART H 81	0,1 à 5,0 g
	10	GLUCAMATE DOE 120	0,1 à 5,0g
	11	ELFACOS GT 282 S	0,1 à 5,0g
	12	ORAMIX NS 10	0,1 à 2,0g
	13	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1,0 à 20,0 g
20	14	MONTEINE LCQ	1,0 à 10,0 g
	15	TRIETHANOLAMINE QSP pH 5	
	16	CHLOR. SODIUM SUPER EPURE QSP VISCO	
	17	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE II : DEODORANT BILLE

	1	ARLATONE 2121	2,0 à 10,0 g
	2	ADIPATE d'ISOPROPYLE	1,0 à 10,0 g
5	3	DECAMETHYL CYCLOPENTASILOXANE	1,0 à 15,0 g
	4	MONOSTEARATE de GLYCEROL	1,0 g
	5	PARFUM	0,4 g
	6	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	7	Zn SO 4	0,1 à 5,0 g
10	9	Cu SO 4	0,01 à 1,0 g
	10	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE III : STICK DEODORANT à pH NEUTRE

15	1	DISORBENE LC	1,0 à 2,0 g
	2	HYDROXYPROPYLCELLULOSE MF	0,1 à 2,0 g
	3	DIPROPYLENE GLYCOL	1,0 à 50,0 g
	4	MACROGOL 300	1,0 à 20,0 g
	5	PROPYLENE GLYCOL	1,0 à 20,0 g
20	6	CARBONATE de PROPYLENE	1,0 à 15,0 g
	7	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	8	Zn SO 4	0,1 à 5,0 g
	9	Cu SO 4	0,01 à 1,0 g
	10	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE IV : SPRAY DEODORANT

	1	FLUIDE DC 344	6,0 à 30,0 g
	2	SMECTITE	0,1 à 2,0 g
5	3	ACIDECITRIQUEMONOHYDR. QSP pH 7,8	
	4	PARFUM	0,30 g
	5	DMDM HYDANTOIN	0,10 g
	6	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 0,10 g
	7	Zn SO 4	0,1 à 5,0 g
10	8	Cu SO 4	0,01 à 1,0g
	9	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE V : LINGETTES BEBE - NETTOYANTES et ASSAINISSANTES

15	1	SEPIGEL 501	1,0 à 2,0 g
	2	PARFUM	0,3 g
	3	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 5,0 g
	4	Zn SO 4	0,1 à 5,0 g
20	5	Cu SO 4	0,01 à 1,0 g
	6	EAU PURIFIEE QSP	97,49 g

EXEMPLE VI : DEODORANT STICK FRAICHEUR

	1	EXTRAIT de FRAISIER	0,50 g
	2	SENECIOATE de CITRONELLYLE	0,1 à 0,30g
5	3	ACETATE d'ALPHA TOCOPHEROL	0,1 à 2,0 g
	4	PROPYLENE GLYCOL	20,0 à 50,0 g
	5	GLYCERINE CODEX	10,0 à 20,0 g
	6	ALCOOL CETEARYLIQUE 50 OE	3,0 à 6,0 g
	7	STEARATE de SODIUM	2,0 à 7,0 g
10	8	PARFUM	0,7 g
	9	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	10	Zn SO 4	0,1 à 5,0g
	11	Cu SO 4	0,01 à 1,0 g
	12	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g
15			

EXEMPLE VII : GEL de TOILETTE sans RINCAGE, ANTIBACTERIEN

	1	TRIGLYCERIDE CAPRIQUE/CAPRYLIQUE	0,1 à 6,0 g
20	2	FINSOLV TN	0,1 à 6,0 g
	3	ACIDE SORBIQUE	0,10 g
	4	PEMULEN	0,1 à 0,5 g
	5	CARBOPOL	0,1 à 0,5 g
	6	ORAMIXNS 10	0,1 à 5,0 g
25	7	EDETATE DISODIQUE Ph. Eur.	0,2 g
	8	TRIETHANOLAMINE QSP pH	
	9	PARFUM	0,06 g
	10	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	11	Zn SO 4	0,1 à 5,0 g
30	12	Cu SO 4	0,01 à 1,0 g
	13	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE VIII : CREME ANTIBACTERIENNE pour DARTRES
et PEAUX ATOPIQUES

5	1	LIPOAMINOACIDE	1 à 10,0 g
	2	Zn SO 4	0,1 à 5,0 g
	3	Cu SO 4	0,1 à 5,0g
	4	HOSTACERIN WO	10,0 g
	5	PARAFFINE LIQUIDE	5,0 à 15,0 g
10	6	CIRE d'ABEILLE EXTRA BLANCHE	2,0 g
	7	VASELINE BLANCHE	5,0 à 15,0 g
	8	PALMITATE d'ISOPROPYLE	5,0 à 15,0 g
	9	PCL HUILEUX	1,0 à 5,0 g
	10	PHENONIP	0,5 g
15	11	PARAHYDROXYBENZOATE de PROPYLE	0,15 g
	12	GLYCEROL	4,0 g
	13	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

20 EXEMPLE IX : GEL MOUSSANT

	1	POLYQUART H 81	1,0 g
	2	MIRANOL C2M	10,0 à 35,0 g
	3	POLYSORBATE 20	1,0 à 10,0 g
25	4	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1,0 à 20,0 g
	5	ORAMIXNS 10	1,0 à 20,0 g
	6	ELFACOS GT 282 S	1,0 à 3,0 g
	7	GLYCEROL	1,0 g
	8	ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE Ph. Eur.	0,8 g
30	9	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	10	Zn SO 4	0,1 à 5,0 g
	11	Cu SO 4	0,1 à 5,0g
	12	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE X : EMULSION MOUSSANTE 2 en 1- CORPOREL ANTIBACTERIEN

	1	LAURETH SULFATE	10 à 20,0 g
5	2	CRODASINIC LS 30	1 à 25,0 g
	3	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1 à 15,0 g
	4	COMPERLAN LMD	1 à 5,0 g
	5	ACIDE MYRISTIQUE	0,5 à 8,0 g
	6	TRIETHANOLAMINE	0,1 à 0,5 g
10	7	CETIOL HE	1 à 15,0 g
	8	ARLAMOL HD	1 à 10,0 g
	9	2-OCTYLDODECANOL	1 à 10,0 g
	10	PARFUM	0,4 g
	11	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
15	12	Zn SO ₄	0,1 à 5,0 g
	13	Cu SO ₄	0,01 à 1,0 g
	14	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

20 EXEMPLE XI : EMULSION MOUSSANTE 2 en 1- CORPOREL
ANTIBACTERIEN

	1	LAURETH SULFATE	10 à 20,0 g
	2	CRODASINIC LS 30	1 à 25,0 g
25	3	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1 à 15,0 g
	4	COMPERLAN LMD	1 à 5,0 g
	5	ACIDE MYRISTIQUE	0,5 à 8,0 g
	6	TRIETHANOLAMINE	0,1 à 0,5 g
	7	CETIOL HE	1 à 15,0 g
30	8	ARLAMOL HD	1 à 10,0 g
	9	2-OCTYLDODECANOL	1 à 10,0 g
	10	PARFUM	0,4 g
	11	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	12	Zn SO ₄ 0,1 à 5,0 g	
35	13	Cu SO ₄ 0,01 à 1,0 g	
	14	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE XI : GEL MOUSSANT ANTIBACTERIEN, KERATOLYTIQUE et ANTIACNEIQUE

	1	GLYCEROL	1 à 3,0 g
5	2	CETIOL HE	1 à 4,0 g
	3	ACIDE SALICYLIQUE PULVERISE	1 à 4,0 g
	4	MIRANOL C2M	5 à 25,0 g
	5	ORAMIX NS 10	5 à 15,0 g
	6	MONTENE LCQ	1 à 15,0 g
10	7	ELFACOS GT282 S	1 à 3,0 g
	8	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	9	Zn SO 4 0,1 à 5,0 g	
	10	Cu SO 4 0,01 à 1,0 g	
15	11	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

EXEMPLE XII : PAIN de TOILETTE sans SAVON ANTIBACTERIEN /

	1	HUILE d'AMANDE DOUCE RAFFINEE	0,50 g
20	2	VITAMINE F ESTER GLYCERIQUE	0,10 g
	3	PARFUM	0,30 g
	4	LIPOAMINOACIDE	0,1 g à 5,0 g
	5	Zn SO 4	0,1g à 5,0 g
	6	Cu SO 4	0,01 g à 1,0 g
25	7	BASE SYNDET COCOYL ISETHIONATE	
		HEMISULFOSUCCINATE QSP	100,0 g

EXEMPLE XIII : BAIN de BOUCHE ASSAINISSANT et DEODORANT

30	1	ESSENCE de MENTHE	0,60 g
	2	ESSENCE de BADIANE	0,20 g
	3	ALCOOL à 95°	57,310 g
	4	LIPOAMINOACIDE	0,1 g à 10,0 g
35	5	Zn SO 4 0,1 g à 5,0 g	
	6	Cu SO 4 0,01 g à 1,0 g	
	7	EAU DISTILLEE QSP	100,0 g

EXEMPLE XIV : DERMO PAIN PEAUX DELICATES

5	1	PARFUM	0,30 g	
	2	LIPOAMINOACIDE		0,1 g à 3,0 g
	3	Zn SO 4	0,1 g à 5,0 g	
	4	Cu ZO 4	0,01g à 1,0 g	
10	5	BASE SYNET	QSP	100,0 g

EXEMPLE XV : SOLUTION ANTI TRANSPIRANTE et DEODORANTE

15	1	EUMULGIN B1		0,5g à 2,0 g
	2	CUTINA MD		0,5 g à 2,0 g
	3	DICAPRYL ETHER		5 g à 15,0 g
	4	LIPOAMINOACIDE		0,1 g à 10,0 g
20	5	Zn SO 4		0,1g à 5,0 g
	6	Cu SO 4		0,01g à 1,0 g
	7	SELS d'ALUMINIUM		1,0 g à 25,0 g
	8	EAU PURIFIEE	QSP 100,0 g	83,99 g

25 EXEMPLE XVI : SOLUTION ANTI TRANSPIRANTE et DEODORANTE

30	1	EUMULGIN B1		0,5g à 2,0 g
	2	CUTINA MD		0,5 g à 2,0 g
	3	DICAPRYL ETHER		5 g à 15,0 g
	4	LIPOAMINOACIDE		0,1 g à 10,0 g
	5	Zn SO 4		0,1g à 5,0 g
	6	Cu SO 4		0,01 g à 1,0 g
	7	UROFORMINE		0,1 g à 5,0 g
	8	EAU PURIFIEE	QSP 100,0 g	83,99 g
35				

REVENDICATIONS

5 1. Composition antibactérienne, caractérisée en ce qu'elle contient une association synergique d'une acylglycine en C₆ à C₁₀ avec un sel de zinc.

10 2. Composition antibactérienne selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'acylglycine est l'octanoylglycine.

3. Composition antibactérienne selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le sel de zinc est le sulfate de zinc.

15 4. Composition antibactérienne selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'acylglycine est présente à raison de 0,1 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

20 5. Composition antibactérienne selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'acylglycine est présente à raison de 2 à 4% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 6. Composition antibactérienne selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le sel de zinc est présent à raison de 0,05 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le sel de zinc est présent à raison de 0,5 à 1%.

30 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient un support pharmaceutiquement acceptable en vue de son application sur la peau en tant que médicament topique.

35 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient un support cosmétiquement acceptable en vue de son application sur la peau en tant que produit cosmétique.

10. Utilisation d'une association synergique telle que définie dans l'une des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter des affections cutanées d'origine bactérienne.

5 11. Utilisation d'une association synergique telle que définie dans l'une des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un produit cosmétique, en particulier un produit d'hygiène corporelle.

10 12. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un gel moussant répondant à la formulation suivante :

	1	LIPOAMINOACIDE	0,1 à 10,0 g
	2	Zn SO 4	0,1 à 5,0g
15	3	Cu SO 4	0,1 à 0,5g
	4	EXTRAIT d'AVOINE G1	0,1 à 3,0 g
	5	GLYCEROL	0,1 à 5,0 g
	6	CROVOL PK 70	0,1 à 5,0 g
	7	CETIOL HE	0,1 à 5,0 g
20	8	DIMETHYLPOLYSILOXANE COPOLYOL	0,1 à 5,0 g
	9	POLYQUART H 81	0,1 à 5,0 g
	10	GLUCAMATE DOE 120	0,1 à 5,0 g
	11	ELFACOS GT 282 S	0,1 à 5,0 g
	12	ORAMIX NS 10	0,1 à 2,0 g
25	13	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1,0 à 20,0 g
	14	MONTEINE LCQ	1,0 à 10,0 g
	15	TRIETHANOLAMINE QSP pH 5	
	16	CHLOR. SODIUM SUPER EPURE QSP VISCO	
	17	EAU PURIFIEE QSP	100,0 g

30

T8247

ALLEN TRANSLATION SERVICE

Translated from French

1

(19) FRENCH REPUBLIC

(11) Publication No.:

2 742 990

NATIONAL PATENT INSTITUTE

(21) Natl. Reg. No.:

95 15651

PARIS

(51) Int. Cl.⁶ A61K 31/22, A61K 7/48, 7/50, 7/36 //
(A61K 31/22, 33:30)

(12)

PATENT APPLICATION

A1

(22) Date filed: 12/28/1995

(30) Priority:

(71) Applicant(s): *PIERRE FABRE*
DERMO COSMETIQUE S.A. - FR

(72) Inventor(s): MSIKA PHILIPPE,
COUTELLE HERVE and LAGARDE ISABELLE

(43) Date of publicn. of application: 07/04/1997
Bulletin 97/27

(56) List of documents cited in Preliminary Search
Report: *Refer to end of present document*

(60) References to other related national
documents:

(73) Proprietor(s):

(74) Representative: REGIMBEAU.

(54) ANTIBACTERIAL COMPOSITION BASED ON ACYLGLYCINE AND ZINC SALT.

(57) The present invention relates to an antibacterial composition, characterized by the fact that it contains a synergic combination of a C₆-C₁₀-acylglycine with a zinc salt.

R 2 742 990 - A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The present invention relates to an antibacterial composition that can be used both as a medication or cosmetic product and as a disinfecting agent for all types of equipment, particularly surgical equipment.

In the prior state of the art, acylamino acids, particularly the C_1 - C_{30} -acyl derivatives of one or more amino acids have already been proposed for various antimicrobial, antifungal and antiparasitic applications. The application EP 601 911, in addition to the properties cited, relates to treatments in hygiene and agriculture. The application FR 2 698 869 relates to the method of preparation starting from a protein secreted by *Bombyx mori*. The application WO 9221318 claims the use starting from hydrolysates of cereal proteins for the purpose of preparing detergents for various surfaces (soils, textiles).

Unexpectedly, the Applicant has now found that C_6 - C_{10} -acylglycines are potentiated in the presence of a zinc salt.

This activity is particularly marked on gram positive bacteria such as staphylococci, streptococci and corynebacteria.

Gram positive bacteria are carried universally on the skin, with very rapid dispersion because of their ubiquitous habitat. In addition, they have an exponential rate of multiplication once they are in a favorable environment. For example, *Staphylococcus aureus* constitutes a problem because this microorganism is responsible for nosocomial infections exposing the infected subjects to recurrent staphylococci. The streptococci are the microorganisms implicated in dental caries, in (streptococcal) sore throats and are the markers for fecal contamination when they are demonstrated during microbiological controls of water.

Corynebacteria belong to the cutaneous physiological flora, but some species can become troublesome odor-producing contaminants such as *C. xerosis* or *C. minutissimum* with respect to the armpits or feet.

The antimicrobial properties of compounds can be quantified by the study of the inhibition of the multiplication of germs (bacteriostasis) or by the study of bactericide.

In the case of bacteriostasis, small quantities are generally necessary to obtain an inhibiting efficacy: of the order of around ten micrograms.

Bactericide, in contrast, generally necessitates high concentrations. This is compensated for by the fact that the contact time between the microorganism and the product is very short, generally followed by washing.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Many compounds are used and formulated with a curative goal: antiseptic lotions of various cationic or iodine derivatives that are more or less comfortable for the patient, especially for the infant.

In addition, some small cutaneous wounds require a mechanical, foaming action so as to get rid of minor debris such as dead skin cells, dust, and small stones, following minor trauma, for example.

There is thus a real need for a topical product with anti-gram + properties with rapid kinetics of activity which would in addition have trophic properties for the injured skin seen in atypical dermatitis or small superinfected acneic lesions.

It is for this reason that the present invention has as its subject the use of a C₆-C₁₀-acylglycine coupled with a zinc salt for the preparation of a topical medication or cosmetic having a bacteriostatic and bactericidal activity.

The topical medication or antibacterial cosmetic in accordance with the invention will be presented preferably as a pharmaceutical or cosmetic composition containing excipients suitable for application topically or on to the mucosa (buccal, vaginal, rectal).

The antibacterial compositions in accordance with the invention also find application in the field of disinfection of different types of equipment.

Preferably, octanoylglycine will be chosen on one hand and zinc sulfate on the other.

In the compositions in conformity with the invention, the concentration of acylglycine, in particular of octanoylglycine, is preferably in the interval between 0.1 and 10%, preferably between 2 and 4%. The zinc sulfate will be present in concentrations of between 0.05 and 5%, preferably between 0.5 and 1%. These concentrations are expressed in percent by weight relative to the total weight of the composition.

The level of efficacy has been proved for gram + strains, in particular for *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* 6538P). It has been possible to quantify the bactericidal efficacy of the formula. In fact, the formulas with the two active agents and with only one of the two active agents are distinguished from the non-bactericidal excipient.

The examples below are intended to illustrate the invention without in any way limiting its scope.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

MATERIALS AND METHOD:

- strain: *Staphylococcus aureus* 6538 P.
- culture medium:
 - soy trypticase broth and gelose (Biomérieux)
 - soy trypticase broth + 10% Tween 80.
- equipment:
 - 96-well sterile microplates Nunc R Nuclon
 - sterile distilled water
 - sterile test tubes
 - furnace at 32°C (Jouan)
 - PRIM spectrophotometer and appropriate cells
 - sterile glass balls
- products:

Stock solutions of the items cited below were prepared as follows:

 - ZnSO₄: 5% aqueous solution
 - n-octanoylglycine: 1% solution in 30% butylene glycol, followed by heating until solution is homogeneous.
- methods:
 - MIC (Minimum Inhibiting Concentration)

Distribution of 100 µl soy trypticase broth into each well of the sterile microplate A is effectuated. Distribution of 100 µl of the different products into a well takes place (resulting in 50% active agent) (one well per product). A series of dilutions by half is then effectuated on the microplate.

A medium-sterility control and a different strain vigor control are effectuated in parallel on the microplate.

The seeding of the microplate (A) takes place under the hood after preparation of the bacterial inoculum as follows:

The strains having been previously sub-cultured the night before on soy trypticase gelose, an inoculum of 10⁸ microorganisms/ml is dispersed in sterile distilled water then agitated by swirling. With the glass balls

THIS PAGE BLANK (USPTO)

assuring good dispersion of the strains, measurement of the optical density makes it possible to prepare an appropriate inoculum relative to a preestablished and validated standardization.

The distribution of the strain takes place in a second sterile microplate (B) by distribution of 100 μ l inoculum per micro-well.

The seeding occurs by sub-culturing the microplate (B) to the microplate (A); a dilution of the inoculum to 1/100 is thus effectuated; the microplate (A), then containing 10^6 microorganisms per ml, can be placed in the furnace at 32°C for 24 hours.

The reading of the greatest dilution giving rise to a clarity identical to the medium-sterility control constitutes the minimum inhibiting concentration or MIC.

Study of the combination

- n-octanoylglycine - ZnSO_4

Stock solutions with twice the MIC are prepared (as described previously).

A checkerboard method effectuated on microplate is used to cross the series of dilutions by half of each active agent.

After inoculation and incubation at 32°C, the reading of the MIC is effectuated. Pin-pointing of the MIC giving rise to synergy and additivity can then be achieved.

After calculation of the FIC Index, the following table is obtained.

Products	MIC		FIC	FIC Index
	Alone	Combined		
ZnSO_4	0.15	0.03	0.20	
				0.70
n-Octanoylglycine	0.25	0.125	0.5	

The calculation of the FIC Index of the products is the sum FIC of the ratios (FIC A + FIC B).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The FIC of a product A is defined as follows:

$$\text{FIC A} = \frac{\text{MIC of product A in combination}}{\text{MIC of product A alone}}$$

The combination of two products A and B is synergic if the FIC Index is less than or equal to 0.75. The lower the FIC value, the greater the synergy.

It is considered that there is simple additivity for values of FIC between 0.75 and 1.1, and neutrality in the interval between 1.1 and 2. Beyond this, the combination is antagonistic.

The bactericidal efficacies of formulas with and without active agent were determined on *Staphylococcus aureus* ATCC 9144 for a contact time of 2 and 5 minutes (by the protocol described in the French Pharmacopeia).

The products were tested pure (90%) and at 50% and 23%.

The results expressed as the logarithmic drop in the number of microorganisms show that the pure product after five minutes of contact has an antiseptic activity (logarithmic reduction greater than 5).

In general, the product takes 1 min 24 sec to reduce the microbial population by 1 log 10 (= D value = 1'24").

The following table allows us to summarize the kinetics of efficacy of a formulation based on n-octanoylglycine and zinc sulfate.

D Value on *St. aureus* 6538 P

	D Value	r
Excipient	1 hr 54 min	0.88
Formula	1 min 24 sec	1

Bactericidal effect on *St. aureus* ATCC 9144 in accordance with the text described in the French Pharmacopeia.

Geometric means of two independent tests

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Dilutions Contact time	90 %	50 %	23 %
2' n = 2	3.05 ⁶	1.63	0.45 negligible
5' n = 2	2.55	2.55	1.43

The importance of this formulation was verified by a clinical test with investigation of the cutaneous persistence. In fact, on a 10-cm² area in five subjects who had not received antibiotic treatment for the previous 15 days, the cutaneous flora was studied at T₀, T_{3d} and T_{7d}, then an application of the product diluted to 50% in water was carried out for one minute.

Rinsing with sterile distilled water followed by drying with a sterile gauze preceded the sampling of the washed area.

These washings were carried out at times T₀, T_{3d} and T_{7d}.

The number of colony-forming units (cfu) per cm² was calculated per subject and per time of sampling. The percentage reduction is calculated by the following formula per day and per subject:

$$\% = \frac{\text{Control} - \text{test}}{\text{Control}} \times 100$$

Control: number of cfu/cm² on the day of the test before washing

Test: number of cfu/cm² on the day of the test after washing.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Results:

Subjects \ Time	Time		
	T ₀	T ₃	T ₇
1	78	90	96
2	60	90	77
3	0	57	18
4	88	89	91
5	58.5	81.8	80
m	56.9	81.8	72.4
± x o n	± 30.5	± 12.6	± 28.0

Averages and standard deviations for the percent reduction of the number of cfu per cm² in 5 subjects and over 3 days.

We see that the product retains some persistence after 3 days and 7 days of application.

It is evident that if the product were used daily (at T₀, T_{1d}, T_{2d}, ..., up to T_{7d}) the efficacy would be even better.

When the compositions in accordance with the invention are presented in the form of cosmetic compositions they can be used in particular as:

- axillary, plantar or buccal deodorant;
- corporeal cleanser and sanitizer for sensitive skin and infant skin; or
- external feminine hygiene product.

When the compositions in accordance with the invention are presented in the form of dermatological medications, they can be used in particular for the treatment of the following disorders:

- acne, including juvenile acne;
- atopic dermatitis;
- any cutaneous pathology requiring washing (scabs, small wounds, etc.);
- sanitizing of hands, especially of the nails, especially in cases of perionychia.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

When different formulations of the compositions in accordance with the invention were put to use, it appeared that the latter were to some extent self-protected, that is, it was unnecessary to add any kind of conventional preservative.

It was also noticed that the antimicrobial efficacy on *St. aureus* varied as a function of the concentration of:

- betaine: in fact, the latter acts to inhibit the efficacy (the kinetics rise as the concentrations increase);
- thickener: increasing its content contributes to an increase in the antimicrobial efficacy.

Thus, for a minimum content of betaine and a maximum content of thickener, excellent potentiation was obtained while cutting out all other preservatives.

Several examples of compositions in accordance with the invention will be indicated below as an illustration. These various compositions illustrate in particular the fact that the synergic combination in accordance with the invention can be combined with various other active principles and excipients, and in particular with a small amount of copper sulfate.

EXAMPLE I: FOAMING GEL FOR ATOPIC SKIN

1	LIPOAMINO ACID	0.1 - 10.0 g
2	ZnSO ₄	0.1 - 5.0 g
3	CuSO ₄	0.1 - 0.5 g
4	OAT EXTRACT G1	0.1 - 3.0 g
5	GLYCEROL	0.1 - 5.0 g
6	CROVOL PK 70	0.1 - 5.0 g
7	CETIOL HE	0.1 - 5.0 g
8	DIMETHYLPOLYSILOXANE COPOLYOL	0.1 - 5.0 g
9	POLYQUART H 81	0.1 - 5.0 g
10	GLUCAMATE DOE 120	0.1 - 5.0 g
11	ELFACOS GT 282 S	0.1 - 5.0 g
12	ORAMIX NS 10	0.1 - 2.0 g
13	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1.0 - 20.0 g
14	MONTEINE LCQ	1.0 - 10.0 g
15	TRIETHANOLAMINE	qsp pH 5
16	SODIUM CHLORIDE, SUPER-PURIFIED	qsp VISCO
17	PURIFIED WATER	QSP
		100.0 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE II: ROLL-ON DEODORANT

1	ARLATONE 2121	2.0 - 10.0 g
2	ISOPROPYL ADIPATE	1.0 - 10.0 g
3	DECAMETHYL-CYCLOPENTASILOXANE	1.0 - 15.0 g
4	GLYCEROL MONOSTEARATE	1.0 g
5	PERFUME	0.4 g
6	LIPOAMINO ACID	0.1 - 10.0 g
7	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
8	Cu SO ₄	0.01 - 1.0 g
9	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

EXAMPLE III: NEUTRAL pH STICK DEODORANT

1	DISORBENE LC	1.0 - 2.0 g
2	HYDROXYPROPYLCELLULOSE MF	0.1 - 2.0 g
3	DIPROPYLENE GLYCOL	1.0 - 50.0 g
4	MACROGOL 300	1.0 - 20.0 g
5	PROPYLENE GLYCOL	1.0 - 20.0 g
6	PROPYLENE CARBONATE	1.0 - 15.0 g
7	LIPOAMINO ACID	0.1 - 10.0 g
8	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
9	Cu SO ₄	0.01 - 1.0 g
10	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

EXAMPLE IV: SPRAY DEODORANT

1	FLUID DC 344	6.0 - 30.0 g
2	SMECTITE	0.1 - 2.0 g
3	CITRIC ACID MONOHYDRATE qsp pH 7.8	
4	PERFUME	0.30 g
5	DMDM HYDANTOIN	0.10 g
6	LIPOAMINO ACID	0.1 - 0.10 g
7	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
8	Cu SO ₄	0.01 - 1.0 g
9	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE V: BABY WIPES - CLEANSING AND SANITIZING

1	SEPIGEL 501	1.0 - 2.0 g
2	PERFUME	0.3 g
3	LIPOAMINO ACID	0.1 - 5.0 g
4	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
5	Cu SO ₄	0.01 - 1.0 g
6	PURIFIED WATER qsp	97.49 g

EXAMPLE VI: COOLING DEODORANT STICK

1	STRAWBERRY EXTRACT	0.50 g
2	CITRONELLYL SENECIOATE	0.1 - 0.30 g
3	ALPHA TOCOPHEROL ACETATE	0.1 - 2.0 g
4	PROPYLENE GLYCOL	20.0 - 50.0 g
5	GLYCERINE CODEX	10.0 - 20.0 g
6	CETEARYLIC ACID 50 EO	3.0 - 6.0 g
7	SODIUM STEARATE	2.0 - 7.0 g
8	PERFUME	0.7 g
9	LIPOAMINO ACID	0.1 - 10.0 g
10	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
11	Cu SO ₄	0.01 - 1.0 g
12	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

EXAMPLE VII: NO-RINSE ANTIBACTERIAL TOILET GEL

1	CAPRIC/CAPRYLIC TRIGLYCERIDE	0.1 - 6.0 g
2	FINSOLVE TN	0.1 - 6.0 g
3	SORBIC ACID	0.10 g
4	PEMULEN	0.1 - 0.5 g
5	CARBOPOL	0.1 - 0.5 g
6	ORAMIX NS 10	0.1 - 5.0 g
7	DISODIUM EDETATE Eur. Ph.	0.2 g
8	TRIETHANOLAMINE qsp pH	
9	PERFUME	0.06 g
10	LIPOAMINO ACID	0.1 - 10.0 g
11	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
12	Cu SO ₄	0.01 - 1.0 g
13	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE VIII: ANTIBACTERIAL CREAM for DRY PATCHES AND ATOPIC SKIN

1	LIPOAMINO ACID	1.0 - 10.0 g
2	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
3	Cu SO ₄	0.1 - 5.0 g
4	HOSTACERIN WO	10.0 g
5	LIQUID PARAFFIN	5.0 - 15.0 g
6	BEESWAX, EXTRA WHITE	2.0 g
7	WHITE PETROLEUM JELLY	5.0 - 15.0 g
8	ISOPROPYL PALMITATE	5.0 - 15.0 g
9	OILY PCL	1.0 - 5.0 g
10	PHENONIP	0.5 g
11	PROPYL PARAHYDROXYBENZOATE	0.15 g
12	GLYCEROL	4.0 g
13	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

EXAMPLE IX: FOAMING GEL

1	POLYQUART H 81	1.0 g
2	MIRANOL C2M	10.0 - 35.0 g
3	POLYSORBATE 20	1.0 - 10.0 g
4	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1.0 - 20.0 g
5	ORAMIX NS 10	1.0 - 20.0 g
6	ELFACOS GT 282 S	1.0 - 3.0 g
7	GLYCEROL	1.0 g
8	CITRIC ACID MONOHYDRATE Eur.Ph.	0.8 g
9	LIPOAMINO ACID	0.1 - 10.0 g
10	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
11	Cu SO ₄	0.1 - 5.0 g
12	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE X: 2-IN-1 FOAMING ANTIBACTERIAL BODY EMULSION

1	LAURETH SULFATE	10 - 20.0 g
2	CRODASINIC LS 30	1 - 25.0 g
3	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1 - 15.0 g
4	COMPERLAN LMD	1 - 5.0 g
5	MYRISTIC ACID	0.5 - 8.0 g
6	TRIETHANOLAMINE	0.1 - 0.5 g
7	CETIOL HE	1 - 15.0 g
8	ARLAMOL HD	1 - 10.0 g
9	2-OCTYLDECANOL	1 - 10.0 g
10	PERFUME	0.4 G
11	LIPOAMINO CID	0.1 - 10.0 g
12	Zn SO ₄	0.1 - 5.0 g
13	Cu SO ₄	0.01 - 1.0 g
14	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

[Translator's Note: The next example in the original, erroneously labeled EXAMPLE XI, is the same as EXAMPLE X and is therefore omitted]

EXAMPLE XI: ANTI-ACNE KERATOLYTIC ANTIBACTERIAL FOAMING GEL

1	GLYCEROL	1 - 3.0 g
2	CETIOL HE	1 - 4.0 g
3	SALICYLIC ACID, POWDERED	1 - 4.0 g
4	MIRANOL C2M	5 - 25.0 g
5	ORAMIX NS 10	5 - 15.0 g
6	MONTEINE LCQ	1 - 15.0 g
7	ELFACOS GT 282 S	1 - 3.0 g
8	LIPOAMINO ACID	0.1 - 10.0 g
9	Zn SO ₄ 0.1 to 5.0 g	
10	Cu SO ₄ 0.01 to 1.0 g	
11	PURIFIED WATER qsp	100.0 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE XII: ANTIBACTERIAL SOAPLESS TOILET BAR

1	SWEET ALMOND OIL, REFINED	0.50 g
2	VITAMIN F GLYCERIC ESTER	0.10 g
3	PERFUME	0.30 g
4	LIPOAMINO ACID	0.1 g to 5.0 g
5	Zn SO ₄	0.1 g to 5.0 g
6	Cu SO ₄	0.01 g to 1.0 g
7	COCOYL ISETHIONATE HEMISULFOSUCCINATE	
	SYNDET BASE qsp	100.0 g

EXAMPLE XIII: SANITIZING DEODORANT MOUTH WASH

1	MINT ESSENCE	0.60 g
2	CHINESE ANISE TREE ESSENCE	0.20 g
3	ALCOHOL, 95°	57.310 g
4	LIPOAMINO ACID	0.1 g to 10.0 g
5	Zn SO ₄ 0.1 to 5.0 g	
6	Cu SO ₄ 0.01 to 1.0 g	
7	DISTILLED WATER qsp	100.0 g

EXAMPLE XIV: DERMO BAR FOR DELICATE SKIN

1	PERFUME 0.30 g	
2	LIPOAMINO ACID	0.1 g to 3.0 g
3	Zn SO ₄ 0.1 to 5.0 g	
4	Cu SO ₄ 0.01 to 1.0 g	
5	SYNDET BASE qsp	100.0 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE XV: ANTIPERSPIRANT DEODORANT SOLUTION

1	EUMULGIN B1	0.5 g - 2.0 g
2	CUTINA MD	0.5 g - 2.0 g
3	DICAPRYL ETHER	5 g - 15.0 g
4	LIPOAMINO ACID	0.1 g - 10.0 g
5	Zn SO ₄	0.1 g - 5.0 g
6	Cu SO ₄	0.01 g - 1.0 g
7	ALUMINUM SALTS	1.0 g - 25.0 g
8	PURIFIED WATER qsp 100.0 g	83.99 g

EXAMPLE XVI: ANTIPERSPIRANT DEODORANT SOLUTION

1	EUMULGIN B1	0.5 g - 2.0 g
2	CUTINA MD	0.5 g - 2.0 g
3	DICAPRYL ETHER	5 g - 15.0 g
4	LIPOAMINO ACID	0.1 g - 10.0 g
5	Zn SO ₄	0.1 g - 5.0 g
6	Cu SO ₄	0.01 g - 1.0 g
7	UROFORMINE	0.1 g - 5.0 g
8	PURIFIED WATER qsp 100.0 g	83.99 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS

1. Antibacterial composition, characterized by the fact that it contains a synergic combination of a C₆-C₁₀-acylglycine and a zinc salt.
2. Antibacterial composition in accordance with claim 1, characterized by the fact that the acylglycine is octanoylglycine.
3. Antibacterial composition in accordance with one of the claims 1 and 2, characterized by the fact that the zinc salt is zinc sulfate.
4. Antibacterial composition in accordance with one of the claims 1 to 3, characterized by the fact that the acylglycine is present in a proportion of 0.1 to 10% by weight relative to the total weight of the composition.
5. Antibacterial composition in accordance with claim 4, characterized by the fact that the acylglycine is present in a proportion of 2 to 4% by weight relative to the total weight of the composition.
6. Antibacterial composition in accordance with one of the claims 1 to 5, characterized by the fact that the zinc salt is present in a proportion of 0.05 to 5% by weight relative to the total weight of the composition.
7. Composition in accordance with claim 6, characterized by the fact that the zinc salt is present in a proportion of 0.5 to 1%.
8. Composition in accordance with one of the claims 1 to 7, characterized by the fact that it contains a pharmaceutically acceptable carrier for the purpose of its application to the skin as a topical medication.
9. Composition in accordance with one of the claims 1 to 7, characterized by the fact that it contains a cosmetically acceptable support for the purpose of its application to the skin as a cosmetic product.
10. Use of a synergic combination as defined in one of the claims 1 to 7 for the fabrication of a medication intended for the treatment of cutaneous disorders of bacterial origin.
11. Use of a synergic combination as defined in one of the claims 1 to 7 for the fabrication of a cosmetic product, in particular a body hygiene product

THIS PAGE BLANK (USPTO)

12. Composition in accordance with claim 9, characterized by the fact that it is presented in the form of a foaming gel corresponding to the following formulation:

1	LIPOAMINO ACID			0.1 - 10.0 g
2	ZnSO ₄			0.1 - 5.0 g
3	CuSO ₄			0.1 - 0.5 g
4	OAT EXTRACT G1			0.1 - 3.0 g
5	GLYCEROL			0.1 - 5.0 g
6	CROVOL PK 70			0.1 - 5.0 g
7	CETIOL HE			0.1 - 5.0 g
8	DIMETHYLPOLYSILOXANE COPOLYOL			0.1 - 5.0 g
9	POLYQUART H 81			0.1 - 5.0 g
10	GLUCAMATE DOE 120			0.1 - 5.0 g
11	ELFACOS GT 282 S			0.1 - 5.0 g
12	ORAMIX NS 10			0.1 - 2.0 g
13	COCAMIDOPROPYL BETAINE			1.0 - 20.0 g
14	MONTEINE LCQ			1.0 - 10.0 g
15	TRIETHANOLAMINE	qsp pH 5		
16	SODIUM CHLORIDE, SUPER-PURIFIED		qsp VISCO	
17	PURIFIED WATER	qsp		100.0 g

THIS PAGE BLANK (USPTO)

French Republic

National Reg. No.

NATIONAL PATENT
INSTITUTEPRELIMINARY SEARCH REPORT
established based on the last claims filed before the start of the searchFA 515192
FR 9507471

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE PERTINENT																							
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of pertinent passages	Relevant claims of the application examined																					
Y	FR-A- 2 224 169 (ASTRUC JEAN) October 1974 * claims * * page 9 *	1-12	<div>TECHNICAL AREAS SEARCHED (Int.Cl.6)</div> <div>A 61 K</div>																				
Y	FR-A- 2 192 795 (THOMAE GMBH DR K) February 15, 1974 * Claims 1-4 *	1-12																					
Y	DE-A-34 43 985 (ROBUGEN GMBH) June 5, 1986 * abridged *	1-12																					
Date of completion of search October 1, 1996		Examiner Leherte, C																					
<p>CATEGORY OF DOCUMENTS CITED</p> <table> <tr> <td>X: . . .</td> <td>Particularly relevant if taken alone</td> <td>T:</td> <td>Theory or principle underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>Y:</td> <td>Particularly relevant if combined with another document of the same category</td> <td>E:</td> <td>Earlier patent doc. but published on, or after, the filing date</td> </tr> <tr> <td>A:</td> <td>A: pertinent in opposition to at least one claim or general technical background</td> <td>D:</td> <td>Document cited in the application</td> </tr> <tr> <td>O:</td> <td>Non-written disclosure</td> <td>L:</td> <td>Document cited for other reasons</td> </tr> <tr> <td>P:</td> <td>Intermediate document</td> <td>&</td> <td>Member of same patent family, Corresponding document</td> </tr> </table>				X: . . .	Particularly relevant if taken alone	T:	Theory or principle underlying the invention	Y:	Particularly relevant if combined with another document of the same category	E:	Earlier patent doc. but published on, or after, the filing date	A:	A: pertinent in opposition to at least one claim or general technical background	D:	Document cited in the application	O:	Non-written disclosure	L:	Document cited for other reasons	P:	Intermediate document	&	Member of same patent family, Corresponding document
X: . . .	Particularly relevant if taken alone	T:	Theory or principle underlying the invention																				
Y:	Particularly relevant if combined with another document of the same category	E:	Earlier patent doc. but published on, or after, the filing date																				
A:	A: pertinent in opposition to at least one claim or general technical background	D:	Document cited in the application																				
O:	Non-written disclosure	L:	Document cited for other reasons																				
P:	Intermediate document	&	Member of same patent family, Corresponding document																				

THIS PAGE BLANK (USPTO)